

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

ヒトの生体リズム異常の 診断・治療法開発に関する基盤研究

研究成果報告書

主任研究者 大川匡子
国立精神・神経センター
精神保健研究所
精神生理部

分担研究者 内山 真
梶村尚史
亀井雄一
海老澤 尚

平成 12 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

- ヒトの生体リズム異常の診断・治療法開発に関する基盤研究 1
主任研究者 大川匡子

II. 分担研究報告書

1. 概日リズムに対する光照射の影響：夜間高照度光照射による深部体温、メラトニンおよび睡眠傾向リズムの位相変化 17
大川匡子（国立精神・神経センター精神保健研究所）
2. 概日リズム睡眠障害の病態メラトニンリズムと Sleep propensity 日内変動からの検討 27
内山 真（国立精神・神経センター精神保健研究所）
3. 概日リズム睡眠障害の病態・治療法開発に関する研究：睡眠ポリグラム、深部体温リズム測定および短期間の光療法を用いた臨床的研究、 . ポジトロン CT を用いた基礎的研究 41
梶村尚史（国立精神・神経センター武蔵病院）
4. 概日リズム障害患者の分子生物学的解析 53
海老澤 尚（埼玉医科大学精神医学教室）
5. 健常人における朝型・夜型傾向と、睡眠習慣、概日性睡眠傾向リズム、およびメラトニンリズムの関連 67
亀井雄一（国立精神・神経センター国府台病院）

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

ヒトの生体リズム異常の診断・治療法開発に関する基盤研究

主任研究者 大川匡子 国立精神・神経センター精神保健研究所

精神生理部 部長

研究要旨

本研究プロジェクトの目的は、ヒトの生物時計と睡眠機構の関連を明かにし、生体リズム異常の客観的な診断法を開発し、生体リズム異常の病態生理および病因を明らかにし、これに基づいてヒトの生物時計機構の特異性をふまえた生体リズム異常の治療法を開発することである。平成 10 年度は、以下の点についてを明らかにした。1) 病態研究として、健常者および生体リズム異常患者に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を適用し、深部体温リズム・ホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの相互関係を解析した。2) 診断法開発研究として、生体リズム異常の客観的診断法開発を目的として PET を用いて健常者の睡眠中の神経回路網の解析を行った。3) 病因解析研究として、健常者のメラトニン受容体遺伝子を解析した。4) 治療法開発研究として、生体リズム異常患者に対する高照度光照射に関する基盤的検討とメラトニン投与の治療反応性の解析を行った。

研究組織

主任研究者 大川匡子
国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部 部長

分担研究者 内山 真
国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部 室長

梶村尚史
国立精神・神経センター武蔵病院精神科 医長

海老澤 尚

埼玉医科大学精神医学教室 講師

亀井雄一

国立精神・神経センター国府台病院 医員

A. 研究目的

近年、時間生物学の発展により、ヒトにおいて生物時計の機能不全による生体リズムの障害が以前に考えられていたよりはるかに多くみられることがわかってきた。さらに、交代勤務の増加や時差地域間移動の増加がこうした障害をさらに増加させている。

睡眠相後退症候群、非 24 時間睡眠覚醒症候群は、生物時計の機能障害による慢性的な概日リズム睡眠障害の代表的なものである。国立精神・神経センター睡眠・生体リズム専門外来の調査では、難治性の睡眠障害のうち約半数はこうした生物時計の異常に起因する概日リズム睡眠障害であることがわかった。

このように、国立精神・神経センターでの調査から生体リズムの障害の頻度は非常に高いことが予測されるが、一般病院では診断されぬまま放置されている症例が多いと考えられる。こうした生体リズム障害を示す疾患は、適切な診断・治療が行われないと、様々な身体疾患の原因になるほか、精神科

的には神経症、うつ病の原因となる。さらに、学業や就労にも大きな障害をきたし、産業事故の原因のひとつとなる。

アメリカでは生体リズム障害によるさまざまな疾患が大きく注目され、生体リズム研究に対する国家的認識が高まりつつある。生体リズムの基礎的研究として、分子生物学的手法によりマウスなど動物の clock 遺伝子は解明されているが、ヒトの概日リズム障害の遺伝子解析はまだ試みられていない。生物時計に関する研究も動物実験では時計機構や同調機構が解明されつつあるが、ヒトでは制御機構が複雑でありこれを明らかにするための実験系が確立されていない。概日リズム睡眠障害の病態生理に関する研究は、世界的にみても少ない。近年申請者らの研究チームが、概日リズム睡眠障害の同調機構に関する報告を行い、世界的に注目を集めている。

これら基礎的研究の臨床応用に関する研究は少なく、概日リズム睡眠障害の客観的診断法に関する報告はない。

治療法に関しては、高照度光照射やメラトニン投与など時間生物学的治療法が有効であったとする報告がなされているが、適応や治療効果などについての検討が十分でなく、治療法は未だ確立されていない。

本研究プロジェクトでは、ヒトの睡眠・生体リズム機構を明かにし、これらの成果をふまえ、概日リズム睡眠障害の臨床に応用することを試みる。研究申請者らは、世界レベルでのヒトの生体リズムの生理学に関する研究、概日リズム睡眠障害の病態研究および臨床治療研究、生物時計の分子生物学的研究にそれぞれ携わり、多くの研究成果を上げてきた。本研究ではそれぞれの研究を分担し、研究成果をフィードバックすることでこれまでにない画期的診断・治療技術を開発できるものと考えられる。

本研究プロジェクトの目的は、1) ヒトの生物時計と睡眠機構の関連を明かにし、2) 生体リズム異常の客観的な診断法を開発すること、3) 生体リズム異常の病態生理および病因を明らかにし、これに基づいて 4) ヒトの生物時計機構の特異性をふまえた生体リズム異常の治療法を開発することである。本研究により、生体リズム障害の発症機構が解明され、診断が客観的かつ確実になり、病態に応じた治療法の

選択が可能になる。このような目的で結成された本研究プロジェクトは、生体リズム障害に対し、内分泌学及び時間生物学から病態生理を解明し、その睡眠機能を電気生理学及び機能画像解析から明らかにするとともに、遺伝的素因について最新の分子生物学的手法を用いて明らかにし、これらに対する根本治療を開発するという、それぞれの課題そのものが世界に類をみない独創的なものである。また、こうした様々な専門分野が有機的に結合し、ひとつの疾患を包括的に研究するというプロジェクトは脳科学研究として極めてユニークであると考えられる。

平成 9 年度は、それぞれの分担者が研究に着手し、着々と成果が上がっている。本研究プロジェクトの基盤的技術として、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法によるヒトのホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの同時測定技術が開発された。概日リズム睡眠障害患者の遺伝子解析では、遺伝子測定法の開発と少数例でメラトニン受容体遺伝子の異常がリズム障害患者の一部にみつけた。正常者および概日リズム睡眠障害患者の睡眠中の Positron CT を用いた画像解析では、正常者における実験を終え、現在データを解析中である。メラトニン投与方法については、これまでの不確実な投与方法の問題点を臨

床的に検討することで、夜間の 3 分割投与法を開発し、これにより治療効果が向上することを発見した。

平成 10 年度は、以下の点についてを明らかにした。1) 病態研究として、健常者および生体リズム異常患者に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を適用し、深部体温リズム・ホルモンリズムと睡眠・覚醒リズムの相互関係を解析した。2) 診断法開発研究として、生体リズム異常の客観的診断法開発を目的として PET を用いて健常者の睡眠中の神経回路網の解析を行った。3) 病因解析研究として、健常者のメラトニン受容体遺伝子を解析した。4) 治療法開発研究として、生体リズム異常患者に対する 8000 ルクス以上の高照度光照射とメラトニン投与の治療反応性の解析を行った。

B. 本年度分担研究成果概要

1. 概日リズムに対する光照射の影響： 夜間高照度光照射による深部体温、 メラトニンおよび睡眠傾向リズムの位相変化

動物においては、日長時間や光の照射時間を変化させると、それに合わせて行動のリズムが変化することが知られている。近年、隔離実験などからヒトにおいても光条件が生体リズムに影響を及ぼすことがわかってきた。すな

わち、夕方から夜の前半に高照度光照射を行うと概日リズムの位相が後退し、朝に高照度光照射を行うと概日リズムの位相が前進する。ヒトにおいても、睡眠・覚醒サイクルが概日リズムの支配を受けていることから考えると、ヒトの生体リズムや睡眠に関して夜間照明の条件が果たす役割は大きい。多くの哺乳類と同様に、ヒトにおいても深部体温やメラトニンなどの概日リズムが高照度光により影響されていることが分かってきた。特に夜間の強い光はヒトの概日リズムを後退させることが分かっている。日本において生活の夜型化が指摘されており、都市生活においてコンビニエンスストアなどで夜遅くに高照度の人工照明を受ける機会が多い。しかし、夜間高照度光の睡眠に対する影響について、客観的な方法での検討はなされていない。今回我々は、平均 24 歳の健常男性を対象とし、5000lux の高照度光照射を行う Bright Light セッションと光照射を行わない Baseline セッションの 2 回の実験セッションに参加させた。実験では 24 時間の断眠後、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて、30 分間を 10 分の睡眠区間と 20 分の覚醒区間に分けた試行を 26 時間に渡って繰り返し、睡眠区間において脳波測定を行った。同時に唾液中メラトニン測定及び深部

体温測定を行った。これにより、メラトニン及び深部体温に加え睡眠・覚醒リズムの高照度光照射による位相変化を比較した。その結果、いずれにおいても高照度光照射で位相が後退した。この時メラトニンの位相後退は平均 1.58 時間を示したのに対し、深部体温の位相後退は平均 1.12 時間であり、睡眠・覚醒リズムの位相後退は平均 2 時間であった。このように夜間の高照度光は睡眠・覚醒リズムに対し、ホルモン（メラトニン）リズムや深部体温リズムよりも大きな影響を及ぼすことがわかった。

2. 概日リズム睡眠障害の病態

メラトニンリズムと Sleep propensity 日内変動からの検討

われわれは、睡眠相後退症候群 (DSPS) では、健常人と比較して概日ペースメーカーの位相に対して睡眠相が後退していることを報告した。これより、DSPS では朝の覚醒が概日ペースメーカーに対し遅れた時刻に起こるため、起床時の光による位相前進反応が妨げられる可能性を指摘した。本年度は、非 24 時間睡眠覚醒症候群 (Non24) を加え、健常人、睡眠相後退症候群との 3 群間で睡眠位相、メラトニンリズム、メラトニンリズムと睡眠相の位相関係について検討した。

睡眠障害国際分類に基づいて診断された 13 例の DSPS 患者(平均年齢 28.8 歳)、8 例の Non24 患者(平均年齢 28.1 歳)、および 26 例の対照健常成人 (Control) (平均年齢 22.6 歳) を用いた。これらに対し、説明・同意の後、最低 4 週間の睡眠日誌記録を行わせ、メラトニンリズムの測定を行った。メラトニンリズム測定前 1 週間に、携帯型活動量測定装置を用い、習慣的入眠時刻と覚醒時刻を求めた。Non24 に関しては、得られた 1 週間の入眠時刻と覚醒時刻のそれぞれに回帰直線を適用し、実験日の推定入眠・覚醒時刻を求めた。メラトニン測定は、暗条件で 30~60 分おきに最低 26 時間にわたり唾液または血液を採取した。メラトニン測定はブルマン社の唾液または血液 RIA キットを用いて測定し、各個人の最高値を 100% とする相対値に変換した。メラトニンの立ち上がり、たち下がり時刻は、50% 値を示した時刻とし、立ち上がりおよびたち下がり時刻の midpoint をメラトニンピーク時刻とした。立ち上がりからたち下がりまでの時間をメラトニン分泌時間とした。一部の症例においては、メラトニンリズム測定と同時に超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて sleep propensity の日内変動を測定した。

その結果、習慣的睡眠時間は、

Control (7.2h) < DSPTS (8.9h), Non24 (9.9h)であった (<, >は有意差)。習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は、Control (3.7h), DSPTS (4.0h) > Non24 (1.7h)で、メラトニンピークから覚醒までの時間は、Control (3.5h) < DSPTS (4.9h) < Non24 (8.2h)であった。メラトニン分泌時間は、Control (7.9h), DSPTS (8.3h), Non24 (7.9h)と3群で有意差を認めなかった。

メラトニンピークから覚醒までの時間の延長は DSPTS と Non24 で共通していた。この所見は、DSPTS と Non24 ではメラトニンピーク後の光による位相前進反応に最適な時期が睡眠で mask されるため、位相前進反応が障害される可能性を示唆する。習慣的入眠時刻からメラトニンピークまでの時間は、Non24 で特徴的に短縮していた。すなわち、Non24 では光による位相後退反応が起きやすい時期に覚醒している可能性が高く、Non24 における 24 時間以上の睡眠・覚醒サイクルの出現に位相後退反応が関連することを示唆する。さらに、超短時間睡眠・覚醒スケジュールを用いた研究から、これらの症候群における位相関係の異常の背景には断眠後の回復睡眠が起こりにくいという恒常性維持機構の障害が存在する可能性が示唆された。これらの結果は、将来における DSPTS や non24

の治療法の開発にとって、体内時計の位相前進のみならず、患者の恒常性維持機構をもターゲットにするべきことを示唆する。

3.概日リズム睡眠障害の病態・治療法開発に関する研究：

・睡眠ポリグラム，深部体温リズム測定および短期間の光療法を用いた臨床的研究

・ポジトロン CT を用いた基礎的研究

概日リズム睡眠障害の病態を解明し、その治療法を開発するため、睡眠相後退症候群 10 名と非 24 時間睡眠覚醒症候群 6 名において、終夜睡眠ポリグラムと直腸温による深部体温リズム測定を行い、健常者の結果と比較するとともに、睡眠相後退症候群患者 7 名では、5 日間の光療法を施行し、光療法前後におけるこれらの指標の変化についても検討した。睡眠相後退症候群では、徐波睡眠の減少や中途覚醒の増加などの睡眠異常がみられ、健常者に比べ最低体温出現時刻が睡眠相の前半部に位置していた。一方、非 24 時間睡眠覚醒症候群の典型例では、睡眠異常はみられず、最低体温出現時刻は健常者と有意な差はなかった。短期間の光療法は、睡眠相後退症候群患者 7 名の全例で睡眠相を前進させ、睡眠相後退症候

群に対する光療法の効果は開始後早期にみられることが示された。体温リズムの結果が得られた 5 例中 4 例で光療法後に最低体温出現時刻が睡眠相の後半に移動した。以上のことから、睡眠相後退症候群の病態として、睡眠・覚醒リズムと体温リズムの位相関係が健常者とは異なっている可能性があることが示された。さらに、光療法により症状が改善すると、睡眠相後退症候群の睡眠相と体温リズムとの位相関係も改善されることが示唆された。

つぎに、概日リズム睡眠障害の病態をさらに明らかにするための第一段階として、健常者の安静覚醒、NREM 睡眠、REM 睡眠時の局所脳血流について、H2150 を標識薬物とした PET による研究を行った。その結果、NREM 睡眠中には上行性網様体賦活系などの覚醒系の機能低下が起こるが、浅い NREM 睡眠中には中脳網様体の機能は保たれていること、皮質領域においては高次脳機能を有する部位での機能低下が顕著であり、特に左側の前頭連合野と頭頂連合野では早期に活動が抑制されることが示された。REM 睡眠中には、前頭前野や頭頂連合野の機能低下が起こるが、右側海馬、右側扁桃体などの辺縁系と一次視覚野の賦活がみられ、これらの所見は REM 睡眠中の夢見体験や記憶活動と関連している可

能性が推測された。

4. 概日リズム障害患者の分子生物学的解析

最近、脳科学研究の進展が著しいが、特に生体時計の分野での発展は目覚ましい。生体時計機構は視交叉上核などの限られた領域に重要な機能が集中しているため研究対象を絞りやすいことや、概日リズムという、客観的評価が比較的容易な現象を扱っているためと思われる。

生体時計機構の分子生物学的研究は、最初アカパンカビやショウジョウバエなどの下等動物から始まった。それぞれから *frq* や *period* という遺伝子が概日リズム形成に不可欠な遺伝子として単離され、一つの遺伝子の変異が概日リズムの変化をもたらすことが判明した。その後ショウジョウバエの *timeless* 遺伝子も、概日リズムに変化を引き起こす遺伝子として単離された。

1997 年に *Clock* 遺伝子が単離されたのを皮切りに、哺乳動物などの高等動物からも次々に時計遺伝子が単離された。現在では *period 1*, *period 2*, *period 3*, *cry 1*, *cry 2*, *BMAL 1*, *timeless* などの遺伝子群が知られている。それぞれ視交叉上核の神経細胞に発現し、相互に作用しあってフィードバックループを形成し、概日リズムを生み出しているらしい。

概日リズム障害を伴う患者を対象に、メラトニン 1A 受容体、1B 受容体遺伝子やヒト *period 3* 遺伝子などの生体時計関連遺伝子の解析を行い、疾患発症に関与している可能性が高い変異を複数見出した。メラトニン 1A 受容体の R54W 変異は非 24 時間睡眠覚醒症候群に多く認められ、受容体蛋白の性質が正常型とは大きく異なることを突き止めた。ヒト *period 3* 遺伝子の変異の一つは睡眠相後退症候群に多く見られた。これらの変異は正常コントロール群にも認められ、体内リズムの個体差の一因となっている可能性が示された。

5. 健常人における朝型・夜型傾向と、睡眠習慣、概日性睡眠傾向リズム、およびメラトニンリズムの関連

朝型-夜型という言葉は、私たちの日常生活の中で身近に使われている。その背景に何らかの生体リズムに違いがあるのではないかということは多くの研究結果から予測されてきたのだが、実際に統制された条件下の実験でその違いの機構を明らかにした報告は少ない。今回我々は健常成人 33 人を対象とし、朝型-夜型の判別手段として開発された朝型-夜型質問紙 (MEQ) により朝型・夜型傾向を評価した上で、統制条件下で 24 時間のメラトニンリズムを測定し、同時に睡眠・覚醒リズムの指標として超短時間睡眠・覚醒ス

ケジュール法 (10 分-20 分法) による 1 日の睡眠傾向の変化を客観的に測定した。測定値からメラトニンピーク時刻、習慣的睡眠開始および終了時刻、習慣的睡眠時間、睡眠傾向上昇開始時刻について、MEQ との相関係数を算出して検討した。さらに、MEQ の得点を用いて対象 33 例を朝型・中間型・夜型の 3 つのグループに分類した。その 3 群の間のメラトニンピーク時刻および睡眠傾向上昇開始時刻から各個人の睡眠の midpoint までの間隔を比較検討した。その結果、朝型ほど睡眠時間帯、メラトニンピーク時刻、統制条件下での夜間睡眠開始時刻が早い時期に位置していた。また、3 群の睡眠の時間帯を一致させたところ、朝型は中間型・夜型に比べてメラトニンピーク時刻や睡眠傾向上昇開始時刻からみた睡眠開始時刻が早い時期に起こっていることが分かった。これより、朝型はメラトニンや睡眠傾向のリズムの位相が明暗サイクルに対して早くなりやすく、もともと生物学的に早い時間帯に睡眠をとる傾向があると考えられる。朝型は社会的制約のためにこれよりも多少睡眠の時間帯を遅らせて生活しているのに対し、夜型は睡眠のタイミングと社会生活上の就寝・起床時刻が比較的一致している可能性が示唆された。これらの検討から、朝型-夜型の違いは、

メラトニンリズムやこれに関連した睡眠傾向のリズムに表現される生物学的な体質、あるいは素因の違いに基づくものと考えられる。

C. 今後の展望

本研究プロジェクトにより、ヒト生体リズム異常の研究に必要ないくつかの方法論開発を行なった。これらの方法論は、本年度の研究から、臨床応用に関する将来性が極めて高いことが明らかになった。

これらの研究知見を用いて、今後は 1) 生体リズム異常の脳・身体機能に対する影響を明らかにし、2) ヒト生体リズム異常の病態を生理学および分子生物学的レベルで解明し、3) これに基づき新たな治療法を開発する必要がある。さらに、4) 健常人における朝型・夜型傾向などの多様性の背景にある生理学および分子生物学的基盤を明らかにすることで、5) 睡眠・生体リズム異常の予防法を開発することが望まれる。

D. 研究発表

論文発表

1. Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Hayakawa, T., Kamei, Y., Urata J.: Poor recovery sleep after sleep deprivation in delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 195-198, 1999.
2. Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Kudo, Y., Kamei, Y., Hayakawa, T., Akamatsu, T., Ohta, K., Ishibashi, K. : Diurnal fluctuation of sleep propensity across the mensrual cycle. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 207-210, 1999.
3. Hayakawa, T., Uchiyama, M., Urata J., Enomoto, Okubo, J., T., Okawa, M.: Effects of small dose of triazolam on P300. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 185-188, 1999.
4. Kudo, Y., Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Kamei, Y., Hayakawa, T., Kim, K., Ishibashi, K.: Correlation of circadian sleep propensity rhythm with hormonal, temperature rhythms and sleep habit. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 253-256, 1999.
5. Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Doi, Y., Minowa, M., Ogihara, R.: Lifestyle and sleep disorders among the Japanese adult population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53: 269-270, 1999.
6. Ebisawa, T., Kajimura, N., Uchiyama, M., Katoh, M., Sekimoto, M., Watanabe, T., Ozeki, Y., Ikeda, M., Jodoi, T., Sugishita, M., Iwase, T., Kamei, Y., Kim, K., Shibui, K., Kudo, Y., Yamada, N., Toyoshima, R., Okawa, M., Takahashi, K., Yamauchi, T: Alleic variants of human melatonin 1a receptor: function and prevalence in subjects with circadian rhythm sleep disorders. *Biochem Biophys Res Commun*, 262: 832-7, 1999.
7. 梶村尚史: シンポジウム 「睡眠

- 研究と画像解析」PET 画像解析と睡眠 脳波と筋電図 27: 104-105, 1999.
8. 梶村尚史:睡眠とPET 画像解析. 臨床脳波 42: 80-84, 2000.
 9. 土井由利子, 蓑輪眞澄, 内山 真, 金圭子, 渋井佳代, 亀井雄一, 大川匡子: 地域住民を対象とした DSM-IV 診断基準による睡眠障害の有病調査について. 精神医学 41: 1071-1078, 1999.
 10. 内山 真: 睡眠・覚醒機構の画像解析と病態生理. 精神神経学雑誌 101: 742-747, 1999.
 11. Kajimura, N., Uchiyama, M., Takayama, Y., Uchida, S., Uema, T., Kato, M., Sekimoto, M., Watanabe, T., Nakajima, T., Horikoshi, S., Ogawa, K., Nishikawa, M., Hiroki, M., Kudo, Y., Matsuda, H., Okawa, M., Takahashi, K.: Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. J Neurosci, 19: 10065-73, 1999.
 12. Ohta, K., Uchiyama, M., Matsushima, E., Toru, M.: An event-related potential study in schizophrenia using Japanese sentences. Schizophr Res 40:159-70, 1999.
 13. Kim, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, X., Ogihara, R.: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep, 23: 41-47, 2000.
 14. Liu, X., Uchiyama, M., Okawa, M., Kurita, H.: Prevalence and correlates of self-reported sleep problems among Chinese adolescents Sleep, 23: 27-34, 2000.
 15. Liu, X., Uchiyama, M., Kim, K., Shibui, K., Kudo, Y., Okawa, M., Doi, Y., Minowa, M., Ogihara, R.: Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan: the national epidemiological survey. Psychiatry Research, 93: 1-11, 2000.

16. Liu, X., Uchiyama, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Tagaya, H., Suzuki, H., Okawa, M.: Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. *Neurosci Lett*, 280: 199-202, 2000.
17. Takashi Ebisawa, Makoto Uchiyama, Naofumi Kajimura, Yuichi Kamei, Kayo Shibui, Keiko Kim, Yoshinao Kudo, Toshio Iwase, Mariko Sugishita, Takako Jodoi, Masaaki Ikeda, Yuji Ozeki, Tsuyoshi Watanabe, Masanori Sekimoto, Masaaki Katoh, Naoto Yamada, Ryoichi Toyoshima, Masako Okawa, Kiyohisa Takahashi, Toshio Yamauchi. (2000) Genetic polymorphisms of human melatonin 1b receptor gene in circadian rhythm sleep disorders and controls. *Neurosci. Lett.*, 280, 29-32.
18. Wangjie Yu, Masaaki Ikeda, Hiroshi Abe, Sato Honma, Takashi Ebisawa, Toshio Yamauchi, Ken-ichi Honma, and Masahiko Nomura. (1999) Characterization of three splice variants and genomic organization of the mouse BMAL1 gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 260, 760-767.
19. 海老沢尚 (1999) メラトニンと生体リズムの遺伝子機構、*Molecular Medicine Vol.36*, 1150-1159.
20. 海老沢尚 (1999) サーカディアンリズム異常の分子生物学、医学のあゆみ *Vol.190*, 281.
21. 海老沢尚 (1999) 概日リズム障害と遺伝子変異、*日本時間生物学会会誌 Vol.5*, 49-51.
22. 海老沢尚、梶村尚史、内山真、加藤昌明、関本正規、渡辺剛、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、亀井雄一、金圭子、渋谷佳代、工藤吉尚、大川匡子、高橋清久、山内俊雄 (1999) 概日リズム障害を呈する疾患における生体時計遺伝子の変異の探索、*精神薬療基金研究年報、第31集*、261-266.
23. 海老沢尚、梶村尚史、内山真、加

- 藤昌明、関本正規、渡辺剛、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、亀井雄一、金圭子、渋谷佳代、工藤吉尚、大川匡子、高橋清久、山内俊雄 (1998) リズム障害疾患におけるメラトニン受容体遺伝子の変異の解析、精神薬療基金研究年報、第29集、245-251.
24. Uchiyama, M., Okawa M., Shibui, K., Liu, X., Hayakawa, T., Kamei, Y., Takahashi, K.: Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 23: (in press), 2000.
25. Liu, X., Gau, C., Okawa, M., Zhai, J., Li, Y., Uchiyama, M., Neiderhiser, J.M., Kurita, H.: Behavioral and emotional problems in Chinese children of divorce. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (in press), 2000.
26. Liu, X., Kurita, H., Uchiyama, M., Okawa, M., Liu, L., Ma, D.: Life events, locus of control and behavioral problems among Chinese adolescents. *Journal of Clinical Psychology*, (in press), 2000.
27. 海老澤尚 (2000)、睡眠覚醒リズム障害と遺伝子変異、自律神経 (印刷中)
28. 海老澤尚 (2000)、概日リズム障害と遺伝子変異、脳と精神の医学 (印刷中)
29. 山内俊雄、海老澤尚(2000)、生物学的精神医学研究の限界と将来、精神医学, vol. 42, 263-271.

学会発表

1. 内山 真: PET で見る夢見時の脳活動. 第 1 回睡眠 Symposium: 睡眠と夢の最新医学, 1999 年, 東京.
2. 内山 真: 教育講演: 睡眠・覚醒機構の画像解析と病態生理. 第 95 回日本精神神経学会, 1999 年, 東京.
3. Uchiyama, M.: Circadian and homeostatic aspects of circadian rhythm sleep disorders. Gordon Conference on Chronobiology, 1999, Luka, Italy.
4. Uchiyama, M.: Functional neuroanatomy of sleep: What can we see now? Third International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, 1999, Dresden, Germany.
5. Hori T, Watanabe T, Kajimura N, Kato M, Sekimoto M, Takahashi K: A case of delayed sleep phase syndrome successfully treated with phototherapy. International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Dresden, 1999.
6. Uchiyama M, Kajimura N, Hori T, Kato M, Sekimoto M, Takahashi K: A case of delayed sleep phase syndrome successfully treated with phototherapy. International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Dresden, 1999.
7. 内山真: 生体リズム障害の臨床生理学. 「生体リズム研究の進歩」シンポジウム、第 29 回日本脳波・筋電図学会学術集会、京王プラザホテル、東京、1999.11.11.
8. 田ヶ谷浩邦、内山真、渋井佳代、金圭子、劉賢臣、工藤吉尚、大川匡子: ノンレム睡眠出現の概日リズム. 第 6 回日本時間生物学学術大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.
9. 久保田富夫、内山真、大川匡子、鈴木博之、渋井佳代、金圭子、工藤吉尚、劉賢臣、田ヶ谷浩邦、有竹清夏、鈴木啓予、井上昌次郎: 深部体温・メラトニン・Sleep propensity リズムの夜間の高照度光照射による位相変化. 第 6 回日本時間生物学学術大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.
10. 鈴木博之、内山真、渋井佳代、金圭子、田ヶ谷浩邦、亀井雄一、早川達郎、大川匡子: 月経前緊張症候群 (PMS) 患者における月経

- 周期に伴う深部体温リズム特性の変化. 第 6 回日本時間生物学学会学術大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.
11. 渡辺 剛, 梶村尚史, 加藤昌明, 関本正規, 堀 達, 中島 亨, 高橋清久: 非 24 時間睡眠・覚醒症候群に対する光療法時における終夜睡眠脳波と体温リズムの検討 第 6 回日本時間生物学学会学術大会 仙台 11.18, 1999.
12. 海老沢尚、梶村尚史、内山真、加藤昌明、関本正規、渡辺剛、尾関裕二、池田正明、上土井貴子、杉下真理子、岩瀬利郎、亀井雄一、金圭子、渋井佳代、工藤吉尚、山田尚登、大川匡子、高橋清久、山内俊雄: ヒトメラトニン受容体の変異と概日リズム障害. 第 6 回日本時間生物学学会学術大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.
13. 内山真、大川匡子、渋井佳代、金圭子、劉賢臣、田ヶ谷浩邦、工藤吉尚、早川達郎、亀井雄一、浦田重治郎: 睡眠相後退症候群と非 24 時間睡眠・覚醒症候群における睡眠とメラトニンリズムの関連. 第 6 回日本時間生物学学会学術大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.
14. Liu X, Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Tagaya H, Suzuki H: Preference for morningness / eveningness, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy subjects. 第 6 回日本時間生物学学会学術大会、仙台市福祉プラザ、仙台市、1999.11.18-19.
15. Uchiyama, M.: Pathophysiology of circadian rhythm sleep disorders. Neuroscience Workshop of The Netherlands National Brain Institute, 2000, Amsterdam, the Netherlands.
16. 海老沢尚(2000) 睡眠覚醒リズム障害と時計遺伝子、第 35 回脳のシンポジウム「生物時間の分子細胞機構—脳機能の時間統合メカニズム」
17. 海老沢尚(2000) 概日リズムとメラトニン受容体発見の経緯とその後の展開—、三重精神医学会

18. 海老澤尚(1999) 睡眠覚醒リズム障害とメラトニン受容体遺伝子、ワークショップ「概日リズムの分子機構：時計遺伝子の機能～若手の会～」
19. 海老澤尚 (1999) 概日リズム障害と生体時計関連遺伝子、平成 11 年度厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告会
20. 海老澤尚 (1999)、睡眠覚醒リズム障害と遺伝子変異、第 52 回日本自律神経学会総会シンポジウム「サーカディアンリズムの神経化学機構」
21. 海老澤尚 (1999) 睡眠覚醒異常のゲノム解析、国際生物分子時計仙台シンポジウム
22. 海老澤尚 (1999) 生体リズム障害の分子生物学、第 29 回日本脳波筋電図学会学術大会シンポジウム「睡眠・生体リズム障害研究の進歩：臨床生理学から分子生物学」
23. Takashi Ebisawa (1999) Analysis of gene mutations in circadian-based sleep-wake disorders, U.S.-Japan Seminar on Molecular Mechanism of Biological Rhythms
24. 海老澤尚 (1999) 概日リズム障害と遺伝子変異、第 21 回日本生物学的精神医学会若手プレシンポジウム「精神医学への神経科学的アプローチ—遺伝子解析から高次脳機能評価まで—」
25. 海老澤尚 (1998) リズム障害への分子時間生物学的アプローチ、第 5 回日本時間生物学会学術大会シンポジウム「時間生物学の医学・医療への応用」
26. 海老澤尚 (1998) 睡眠覚醒リズム障害と遺伝子変異、第 21 回日本神経科学・第 41 回日本神経化学合同大会シンポジウム「精神疾患の分子メカニズム」
27. 海老澤尚 (1998) 概日リズム障害と遺伝子変異、平成 10 年度厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告会
28. 海老澤尚 (1999) メラトニン受容体（「生物時計の分子生物学」海老原史樹文他編、シュブリングー・フェアラー東京）

概日リズムに対する光照射の影響 夜間高照度光照射による深部体温、メラトニン および睡眠傾向リズムの位相変化

分担研究者 大川匡子
研究協力者 金 圭子、鈴木博之
国立精神・神経センター精神保健研究所

研究要旨

多くの哺乳類と同様に、ヒトにおいても深部体温やメラトニンなどの概日リズムが高照度光により影響されていることが分かってきた。特に夜間の強い光はヒトの概日リズムを後退させることが分かっている。日本において生活の夜型化が指摘されており、都市生活においてコンビニエンスストアなどで夜遅くに高照度の人工照明を受ける機会が多い。しかし、夜間高照度光の睡眠に対する影響について、客観的な方法での検討はなされていない。今回我々は、平均 24 歳の健康男性を対象とし、5000lux の高照度光照射を行う Bright Light セッションと光照射を行わない Baseline セッションの 2 回の実験セッションに参加させた。実験では 24 時間の断眠後、超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて、30 分間を 10 分の睡眠区間と 20 分の覚醒区間に分けた試行を 26 時間に渡って繰り返し、睡眠区間において脳波測定を行った。同時に唾液中メラトニン測定及び深部体温測定を行った。これにより、メラトニン及び深部体温に加え睡眠・覚醒リズムの高照度光照射による位相変化を比較した。その結果、いずれにおいても高照度光照射で位相が後退した。この時メラトニンの位相後退は平均 1.58 時間を示したのに対し、深部体温の位相後退は平均 1.12 時間であり、睡眠・覚醒リズムの位相後退は平均 2 時間であった。このように夜間の高照度光は睡眠・覚醒リズムに対し、ホルモン（メラトニン）リズムや深部体温リズムよりも大きな影響を及ぼすことがわかった。

A. 研究目的

動物においては、日長時間や光の照射時間を変化させると、それに合わせて行動のリズムが変化することが知られている。近年、隔離実験などからヒトにおいても光条件が生体リズムに影響を及ぼすことがわかってきた。すなわち、夕方か

ら夜の前半に高照度光照射を行うと概日リズムの位相が後退し、朝に高照度光照射を行うと概日リズムの位相が前進する^{1) 2)}。ヒトにおいても、睡眠・覚醒サイクルが概日リズムの支配を受けている⁴⁾ ことから考えると、ヒトの生体リズムや睡眠に関して夜間照明の条件が果た

す役割は大きい。都市生活において、コンビニエンスストアなどで夜間に高照度の人工照明を受ける機会が多いが、これらは概日リズムの位相を後退させ、睡眠を遅らせる可能性があり、近年の概日リズム障害による不眠の増加と関係する可能性が高い。しかし、夜間の高照度光の睡眠に対する影響を客観的な方法で調べた研究は少ない。そこで、今回の研究では超短時間睡眠・覚醒スケジュール法を用いて、メラトニンリズム、深部体温リズムとともに、1日の睡眠傾向の変動をとらえ、夜間の高照度光の睡眠・覚醒リズムに与える影響を客観的に検討した。

B. 方法

平均的な睡眠習慣を持ち、実験3ヶ月前において夜勤や時差地域への旅行を経験しておらず、中枢神経に作用する薬物を常用していない20~27歳(平均24歳)の健常男性9名を対象とした。研究に参加するにあたり、十分な説明を行い、書面による同意を得た。実験に先立ち、対象者に毎日の入床時刻、入眠時刻、覚醒時刻、起床時刻を睡眠日誌に記録させ、携帯型活動量測定装置(アクチグラフ、AMI社製)を用いて睡眠習慣を確認した。

対象者は高照度光照射を行うBright Lightセッション(Lセッション)と光照射を行わないBaselineセッション(Bセッション)に参加した(図1)。2回

の実験セッションは10日から14日の間隔で行った。

各実験セッションの1日目は朝8時から9時の間に起床させ、16時までに研究室に集合させた。簡単な健康に関する問診の後、直腸温(深部体温)、活動量の測定を開始し、21時より30分ごとにメラトニン測定のための唾液採取を行った。10lux以下の暗条件下で実験実施者による監視のもと、座位で安静、覚醒を保たせ翌朝まで断眠させた。Lセッションでは夜間0時から5時間5000luxの光照射を行った。

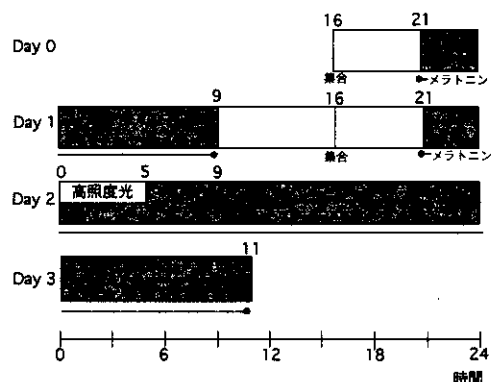


図1: 実験スケジュール

BセッションではDay0は自宅で0時~1時に就床し、Day1の8時~9時に起床する。16時に研究室に集合した。LセッションではDay0の16時に集合し21時より唾液中メラトニン測定を行い、0時~1時に就床した後、Day1の9時に起床した。その後、自由に生活させ、再び16時に研究室に集合した。Day1の21時より照明を10lux以下の暗条件とし、Day2の9時まで断眠を行った。Day2の0時から5時までは高照度光照射装置の前で座位で過ごした。Bセッションでは高照度光を点灯せず10lux以下で、Lセッションではこれを点灯し、5000luxの光照射を受けた。Day2の5時からは両セッションとも暗条件とし、9時からは10-20法による脳波記録を